

COSTITUZIONE DIABETICA, OBESITA', INSULINO-RESISTENZA, PPARs E DIABETE MELLITO TIPO 2.

Introduzione.....	1
Discussione.....	1
PPARs e sindrome di Reaven, classica e “variante”.....	2
Conclusione.....	4
Bibliografia.....	4

Introduzione.

Notoriamente, come altrove riferito (1, 2, 3), (V. in questo sito: Applicazioni Pratiche, Diabete Mellito), il diabete mellito tipo 2 e l'obesità, che rappresentano nel mondo i maggiori problemi della salute, sono considerati intimamente correlati (4-10).

Infatti, il DM tipo 2 può colpire esclusivamente individui con la **costituzione semeiotico-biofisica sia dislipidemica che diabetica** (V. in questo sito: “Costituzioni Semeiotico-Biofisiche”).

Attualmente gli autori considerano il diabete mellito tipo 2 come una componente, accanto alle altre patologie, che costituiscono la cosiddetta sindrome metabolica, che io chiamo sindrome di Reaven, sia classica che “variante” (1, 2, 3). Questa sindrome, in precedenza conosciuta come sindrome dismetabolica X, è formata da alcuni caratteristici fattori: obesità addominale, dislipidemia aterogena (elevati trigliceridi [TG] e lipoproteine a bassa densità [LDL], bassi livelli di lipoproteine ad alta densità [HDL-C], ecc.), elevata pressione arteriosa, insulino-resistenza (con o senza ridotta tolleranza al glucosio) e condizione pro-trombotica e pro-infiammatoria (1-3, 11-13).

Discussione.

Il fattore veramente iniziale, presente isolatamente nello stadio iniziale dell'obesità, è rappresentato dalla **“costituzione dislipidemica con o senza la “costituzione diabetica”**, ampiamente descritte in questo sito; soltanto in un tempo successivo nel corso del dismetabolismo, noi possiamo osservare l'aumento persistente degli acidi grassi liberi (FFA) e l'utilizzo predominante dei lipidi da parte del muscolo, provocando la ridotta assunzione di glucosio e l'insulino-resistenza (14), da me descritta dettagliatamente dal punto di vista semeiotico-biofisico (V. in questo sito, “Diabete Mellito”, i primi 3 articoli).

Certamente, l'iperinsulinemia-insulino-resistenza (IIR), che è la fase-chiave della sindrome metabolica o sindrome di Reaven (nella forma “variante”, la sensibilità recettoriale degli epatociti è caratteristicamente normale), costituisce il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo del diabete mellito in quanto rappresenta un meccanismo di compenso in risposta ai livelli aumentati di glucosio circolante.

Oggi, grazie alla **Semeiotica Biofisica**, il medico può valutare, al letto del paziente, l'iperinsulinemia-insulino-resistenza in modo “quantitativo”, accanto alle varie costituzioni (1, 2, 3, 26). Pertanto, io considero *incompleta, riduttiva e solo parzialmente vera* l'affermazione che individui che sono colpiti dal DM tipo 2, in genere passano attraverso le fasi dell'eccessiva adipogenesi (obesità), modulazione dei recettori nucleari attivati dai proliferatori perossisomiali (PPARs), insulino-resistenza, iperinsulinemia, *stress* e danno ossidativo delle cellule β -pancreatiche, che conduce alla progressiva riduzione della secrezione insulinica, ad alterati livelli della glicemia a digiuno e post-prandiale (11-14).

In realtà, gli individui con il DM tipo 2 sono “tutti” portatori delle **costituzioni diabetica e dislipidemica**, come mi consente di affermare una esperienza clinica di 46 anni.

Infatti, la glicemia a digiuno rimane normale finchè l’ipersecrezione insulinica è in grado di compensare la resistenza insulinica, il che è reso possibile dal buon funzionamento delle cellule di Langherans (1-3) (V. nel sito, Diabete Mellito i primi tre articoli). Soltanto in soggetti colpiti contemporaneamente dalle **costituzioni diabetica e dislipidemica** si osserva – prima o poi in rapporto alla gravità della **costituzioni diabetica** – la compromissione della secrezione insulinica che porta all’iperglicemia. Questo fatto consente di separare i pazienti con sindrome metabolica *in due gruppi*: pazienti con e senza diabete manifesto.

In altre parole, l’evoluzione verso il diabete manifesto è possibile soltanto se sono presenti entrambe le **costituzioni semeiotico-biofisiche**, sia la **diabetica** che la **dislipidemica**. Nella condizione in cui è presente esclusivamente o la prima oppure la seconda, si osserva IIR, un rischio indipendente e grave di arteriosclerosi (15-16), ma **non** il diabete, come ho riferito negli articoli citati, in rete nel sito.

La sindrome metabolica – sindrome di Reaven, classica e “variante” – è una definizione usata per indicare la presenza di 3 o più dei 5 fattori di rischio in uno stesso paziente:

- 1) obesità addominale e circonferenza al tronco per gli uomini maggiore di 102cm e per le donne superiore a 88 cm;
- 2) elevata trigliceridemia, definita uguale o maggiore di 150 mg/dL;
- 3) ridotti valori di colesterolo HDL; in genere, secondo le linee guida dell’Adult Treatment Panel (ATP)-III, il HDL-Ch. è ridotto quando è inferiore a 40 mg/dL; sono differenti i valori per uomini e donne: per i primi valori inferiori a 40 mg/dL, mentre meno di 50 mg/dL per le donne;
- 4) pressione arteriosa elevata, definita in accordo ai valori inferiori a quelli usualmente accettati per definire l’ipertensione arteriosa sopra i 130 mmHg o la diastolica superiore a 85 mmHg.;
- 5) glicemia a digiuno uguale o superiore a 110 mg/dL (10,15).

Dal punto di vista semeiotico-biofisico, illustrato negli articoli citati, si parla di sindrome metabolica o sindrome di Reaven se è dimostrato uno squilibrio tra l’attività microcircolatoria pancreatica e quella del fegato, tessuto adiposo e tessuto muscolare scheletrico nel *Periodo dell’Assorbimento* e del *Post-Assorbimento*, che ho descritto nei particolari nel sito <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia..>

Sono completamente d’accordo, dal punto di vista della **Semeiotica Biofisica** (V. in questo sito CAD e il mio contributo al Third Virtual Argentine Congress of Cardiology, 2003), con le 2001 ATP III guidelines, che esigono da parte dei medici una particolare attenzione sull’importanza di considerare, e trattare, i fattori di rischio della CAD dovuti alla sindrome metabolica come un metodo terapeutico per la riduzione di siffatti rischi (16).

Inoltre, noi dobbiamo considerare il diabete mellito tipo 2 come “equivalente di rischio della cardiovascolopatia”; ciò significa che i pazienti con diabete tipo 2 sono considerati come individui ad aumentato rischio, equivalente a quello di coloro che hanno già sofferto di una cardiopatia.

PPARs e sindrome di Reaven, classica e “variante”.

Nella patogenesi della sindrome metabolica sono interessati il sovrappeso, l’inattività fisica e la dieta ricca di carboidrati in alcuni individui in cui l’introduzione di idrati di carbonio costituisce più del 60% dell’assunzione calorica totale.

Accanto alle cause acquisite come queste, ci sono cause genetiche, che non sono state ancora chiaramente definite dagli autori di tutto il mondo; io ho suggerito, ormai da più di vent'anniche, che il fattore genetico è rappresentato dall'Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica- α (**ICAEM- α**), illustrata in questo sito ed in precedenti articoli (27, 28, 29).

Dal punto di vista biologico-molecolare, tuttavia, la nostra conoscenza della sindrome metabolica è migliorata dalla scoperta dei recettori nucleari attivati dai proliferatori perossisomiali (PPARs) (17-20). I PPARs sono fattori di trascrizione attivati da ligandi, che appartengono alla superfamiglia di recettori nucleari, che include anche i recettori degli steroidi e dell'ormone tiroideo. In quanto fattori di trascrizione, i PPARs regolano l'espressione di numerosi geni e intervengono sul controllo della glicemia, del metabolismo lipidico, sul tono vascolare e sull'infiammazione.

Al momento si conoscono soltanto tre sotto-tipi di PPARs: alfa, beta e gamma ($\gamma 1$ e $\gamma 2$). I PPARs-alfa attivati stimolano l'espressione di geni che influenzano il metabolismo lipidico e delle lipoproteine. Inoltre, i ligandi dei PPARs-alfa (per esempio, bezafibrato e gemfibrozil) mediano anche cambiamenti potenzialmente protettivi nell'espressione di alcune proteine non coinvolte nel metabolismo lipidico ma implicate nella patogenesi della cardiopatia.

L'attivazione dell'isoforma PPAR-gamma migliora la sensibilità per l'insulina, riduce l'infiammazione, il livello plasmatico degli acidi grassi liberi e conseguentemente inibisce l'aterogenesi, migliora la funzione endoteliale e riduce gli eventi cardiovascolari.

Appare interessante il fatto che il gruppo di farmaci del tipo tiazolidinedione, farmaci sensibilizzanti i recettori insulinici, sono dei ligandi del PPAR-gamma e che essi mostrano un benefico effetto sui lipidi di erica nei diabetici ed hanno dimostrato di svolgere un'azione inibitrice sulla progressione dell'arteriosclerosi in modelli animali, sebbene la loro efficacia nella prevenzione della mortalità associata alla cardiovascolopatia deve ancora essere stabilita.

Tuttavia, attualmente nell'uso clinico non ci sono ancora preparati che selettivamente attivino questi recettori. La modulazione dell'espressione di geni da parte di attivatori dei PPAR-alfa o -gamma si correla con la distribuzione tissutale specifica per i rispettivi PPARs: il PPAR-gamma è prevalentemente espresso nel tessuto adiposo, mentre il PPAR-alfa nel fegato (19, 20, 21).

Secondo l'ipotesi dei "geni della parsimonia", individui che vivono in un ambiente dal rifornimento di cibo instabile potrebbero aumentare la probabilità della loro sopravvivenza se permettesse di accumulare in modo massimale il surplus energetico, per esempio come grasso addominale. L'esposizione di questo genotipo, risparmiante energia, all'abbondanza di cibo propria dei paesi occidentali è dannosa, perché causa insulino-resistenza e, conseguentemente, il diabete tipo 2 (22) (Per ulteriori informazioni, V. in questo sito: Diabete Mellito, i precedenti tre articoli).

Inoltre, accanto ai PPARs, noi dobbiamo considerare la presenza di altri numerosi geni cosiddetti della parsimonia, come quelli che regolano la lipolisi o codificano per i recettori beta-3-adrenergici, la lipasi ormone-sensibile e lipoprotein-lipasi.

Secondo il mio parere, basato su una esperienza clinica di 46 anni, solo l'associazione pericolosa delle **costituzioni semeiotico-biofisiche diabetica e dislipidemica** rende possibile lo sviluppo del DM in un ambiente tipico delle società del benessere.

Recentemente i PPAR-gamma hanno dimostrato di avere un ruolo di primo piano nel controllo trascrizionale generale di numerosi processi cellulari, con implicazioni nella regolazione del ciclo cellulare, nella carcinogenesi, nell'infiammazione, nell'arteriosclerosi e nella immunomodulazione (20, 21).

Questo ampio ruolo degli interventi dei PPAR-gamma stabilirà anche che questi posseggono un ruolo ben preciso come un legame essenziale tra omeostasi della cellula, tessuto e del corpo intero con l'accumulo di energia, per esempio, il legame tra obesità e cancro, in presenza, ovviamente, del Terreno Oncologico, descritto nel sito, come ho suggerito nel Forum di Medscape all'URL <http://boards.medscape.com/forums?10@210.IVUVaG9Eb81^0@.ee758d5>.

Conclusione.

In conclusione, nell'insorgenza della sindrome metabolica, del diabete tipo 2 e di molte patologie cardiovascolari, il ruolo dei PPARs è certamente di fondamentale importanza. Tuttavia bisogna considerare l'esistenza delle **costituzioni semeiotico-biofisiche**, tra cui importanti quella **diabetica e dislipidemic**, *conditio sine qua non* sia della sindrome metabolica (sindrome di Reaven, classica e "variante") sia delle più gravi malattie umane.

Oggi è ben noto che l'intervento terapeutico sulla sindrome metabolica può prevenire o migliorare la patologia cardiovascolare e il diabete tipo 2 (23). Come spesso ho riferito nei miei articoli sul diabete mellito, la sindrome metabolica rappresenta una sindrome clinica altamente frequente. Pertanto, sono certamente d'accordo con gli autori che suggeriscono che l'obesità, la modulazione dei PPAR e l'insulino-resistenza sono la parte centrale di questa complessa sindrome e che la dieta e l'esercizio fisico possono prevenire un grande numero di casi di diabete, come affermato in precedenti articoli (24, 25). Tuttavia, questi eventi patologici possono avvenire soltanto in individui con le **costituzioni semeiotico-biofisiche diabetica e dislipidemic**, che rappresentano il primo stadio nello sviluppo di tutte le malattie alla base della sindrome metabolica.

Per quanto concerne fatto essenziale che la compromissione della secrezione insulinica, conducendo all'iperglicemia, divide i pazienti con sindrome metabolica in due gruppi, *con* e *senza* il diabete manifesto, noi dobbiamo rivolgere la nostra attenzione alla presenza delle **costituzioni semeiotico biofisiche** citate sopra, associate o meno, che ci fanno comprendere i veri motivi dei differenti comportamenti.

Infatti, la riduzione della secrezione insulinica, a lenta insorgenza, può osservarsi esclusivamente in pazienti colpiti *contemporaneamente* da entrambe le costituzioni.

Bibliografia

- 1) Stagnaro S.-Neri M., Stagnaro S., Sindrome di Reaven, classica e variante, in evoluzione diabetica. Il ruolo della Carnitina nella prevenzione del diabete mellito. *Il Cuore*. 6, 617 (**Pub-Med indexed for Medline**) 1993.
- 2) Stagnaro S.-Neri M., Stagnaro S., Sindrome di Reaven, classica e variante, in evoluzione diabetica. Il ruolo della Carnitina nella prevenzione del diabete mellito. *Il Cuore*. 6, 617, 1993.
- 3) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., La "Costituzione Colelitiasica": ICAEM- α , Sindrome di Reaven variante e Ipotonia-Ipocinesia delle vie biliari. *Atti. XII Settim. It. Dietol. ed Epatol.* 20, 239, 1993.
- 4) Felber JP, Golay A: Pathways from obesity to diabetes. *Int J Obes* 2002, 26 Suppl 2:S39-45
- 5) Lean ME: Pathophysiology of obesity. *Proc Nutr Soc* 2000, 59:331-6
- 6) Astrup A, Finer N: Redefining Type 2 diabetes: Diabetesity or Obesity Dependent Diabetes Mellitus ? *Obes Rev* 2000, 1:57-59
- 7) Burke JP, Williams K, Gaskill SP, Hazuda HP, Haffner SM, Stern MP: Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996: results from the San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med* 1999, 159:1450-1456
- 8) Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS: The continuing increase of diabetes in the US. *Diabetes Care* 2001, 24:412
- 9) Moore LL, Vioni AJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Finkle WD, Ellison RC: Can sustained weight loss in overweight individuals reduce the risk of diabetes mellitus? *Epidemiology* 2000, 11:269-273.
- 10) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37:1595-1607.
- 11) Kaplan NM: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989, 149:1514-1520.

- 14) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001, 285:2486-2497.
- 15) Hayden MR, Tyagi SC: Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Atheroscleropathy. Cardiovasc Diabetol 2002, 1:3.
- 16) National Heart, Lung, and Blood Institute: Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, Md: National Cholesterol Education Program (NCEP), National Institutes of Health; 2001. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm.
- 17) Auwerx J: PPARgamma, the ultimate thrifty gene. Diabetologia 1999, 42:1033-1049.
- 18) Porte D Jr, Kahn SE: Beta- cell dysfunction and failure in type 2 diabetes: potential mechanisms. Diabetes 2001, 50 Suppl 1:S160-S163.
- 19) Guerre-Millo M, Rouault C, Poulain P, Andre J, Poitout V, Peters JM, Gonzalez FJ, Fruchart JC, Reach G, Staels B: PPAR-alpha-null mice are protected from high-fat diet-induced insulin resistance. Diabetes 2001, 50:2809-2814
- 20) Berger J, Moller DE: The mechanisms of action of PPARs. Annu Rev Med 2002, 53:409-435.
- 21) Vosper H, Khoudoli G, Graham T, Palmer C: Peroxisome proliferator-activated receptor agonists, hyperlipidaemia, and atherosclerosis. Pharmacol Ther 2002, 95:47-62
- 22) Groop LC: Insulin resistance: the fundamental trigger of type 2 diabetes. Diab Obes Metab 1999;1 Suppl 1:S1-7 .
- 23) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002, 346:393-403
- 24) . Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, et al: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997, 20:537-544
- 25) Stagnaro S., Diet and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):297-298. letter [**PubMed –indexed for MEDLINE**].
- 26) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Semeiotica Biofisica: la manovra di Ferrero-Marigo nella diagnosi clinica della iperinsulinemia-insulino resistenza. Acta Med. Medit. 13, 125, 1997.
- 27) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica condizione necessaria non sufficiente della oncogenesi. XI Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolaz. Abstracts, pg 38, 28 Settembre-1 Ottobre, Bellagio 1983
- 28) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. X Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. Atti, 61. 6-7 Novembre, Siena 1981
- 29) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. Una Patologia Mitochondriale Ignorata. Gazz Med. It. – Arch. Sci. Med. 144, 423 (**Infotrieve**) 1985

